

**Doporučené postupy v asistované reprodukci / *dokument ESHRE***  
**ZPRÁVA VÝKONNÉHO VÝBORU, červen 2008**

V rozvinutých částech světa se zvyšuje míra neplodnosti. Podílí se na tom odkládání těhotenství až na pozdější dobu, vyšší výskyt pohlavně přenosných onemocnění a obezita. Tento trend potvrdil také Evropský parlament, který v únoru 2008 vyzval členské státy, aby „neplodným párům zajistily všestranně dostupnou léčbu“. Výsledkem je, že při řešení problémů s plodností se zvyšují požadavky na lékařskou péči. ESHRE jako evropská instituce sdružující odborníky z oblasti reprodukční medicíny a biologie měla vždy prostřednictvím svých členů za cíl poskytovat bezdětným párům co nejlepší řešení problémů s plodností a současně zaručit, že nebudou vystaveni zbytečným rizikům nebo neúčinné léčbě. Podle ESHRE by léčba neplodnosti měla být založená na vyváženém přístupu mezi výběrem nejlépe dostupných postupů a jejich účinností a bezpečností. ESHRE propaguje pokrok v lékařské a laboratorní praxi. Prostřednictvím vzdělávacích aktivit a kurzů, které organizuje, zvyšuje úroveň odborné lékařské péče a laboratorních postupů. ESHRE si klade za cíl popsat v tomto dokumentu na podkladě současných lékařských důkazů doporučené postupy v asistované reprodukci.

V poskytování náležitě klinické péče hraje základní roli její dostupnost. Léčba s osvědčenými postupy by měla být pro pacienty dostupná po celé Evropě, nezávisle na jejich příjmu a na místě, kde žijí. Politika týkající se úhrady nákladů na léčbu neplodnosti má vliv na využívání lékařské péče. Nedostatečná kompenzace nákladů na léčbu vytváří překážku pro páry, které o ni usilují. Jednotlivé evropské země by měly zajistit lékařskou péči hrazenou z veřejných prostředků kromě jiných oblastí také pro léčbu neplodnosti metodami asistované reprodukce, například intrauterinní inseminace (IUI), in vitro fertilizaci (IVF) a intracytoplazmatickou injekci spermií (ICSI).

Ukázalo se, že u 84% párů, které nepoužívají žádnou kontracepci a mají pravidelný pohlavní styk, dojde k otěhotnění ženy v průběhu jednoho roku a u dalších 8% párů za

následující rok. Při zjišťování příčin neplodnosti je tedy prvotním cílem identifikovat páry, které s největší pravděpodobností nebudou lékařskou pomoc potřebovat. Jelikož nechtěná bezdětnost přináší i psychickou zátěž, měla by být k dispozici komplexní odborná konzultace, v průběhu které by se věnovala pozornost také psychologickým a sociálním otázkám.

Jednoduchá a srozumitelná forma informací by měla párům umožnit rozhodovat se adekvátním způsobem o péči, kterou by si v pohledu své budoucí reprodukce přáli mít.

U párů, u kterých se při skríningu zjistí určité problémy, není vhodné další léčbu odkládat. Součástí péče mohou být rady o změně ve způsobu života, o stravování, kouření a stresu v zaměstnání. Vlastní lékařské péče obnáší aplikaci léků, indukci ovulace, chirurgické zákroky, inseminace, IVF, ICSI, dárcovství oocytů nebo spermií (někdy po kryokonzervaci). Moderní techniky asistované reprodukce dříve doprovázela vyšší rizika jako například ovariální hyperstimulační syndrom, tromboembolismus, mnohem vyšší výskyt mnohočetného těhotenství a chirurgické komplikace.

ESHRE vnímá jako svou odpovědnost být zárukou za poskytování vysoce kvalitní péče pacientům a proto dala impulz k citlivějšímu přístupu v IVF, k propagaci strategie elektivního transferu pouze jediného embrya, k podpoře dalšího rozvoje a zdokonalování programů kryokonzervace a k nahrazení velkých chirurgických zákroků za minimálně invazivní výkony.

Aby bylo možné v asistované reprodukci zajistit odpovídajícím způsobem vlastní monitorování péče, je nutné aby byly veřejně přístupné roční přehledy výsledků vyhotovené podle doporučení ESHRE v závislosti na typu metody, úspěšnosti, bezpečnosti a rizicích.

Odpovědný přístup k bezdětným párům a zajištění všestranně dostupné léčby neplodnosti by mělo být společným cílem ESHRE, patientských organizací, ale také EU politiků.

## ÚVOD

Přes mezinárodní výzvy na preventivní opatření a zajištění všeobecně dostupného přístupu k odpovídající léčbě je v rozvinutých částech světa neplodnost stále velkým problémem (Spojené národy 1994). V průběhu posledních let se na zvýšené incidenci neplodnosti podílejí faktory životního stylu jako je obezita, kouření a vysoký výskyt pohlavně přenosných infekcí způsobených zejména Chlamydiemi. Navíc je v ekonomicky rozvinutých částech světa stále častějším jevem, že ženy odkládají své mateřství na pozdější dobu (Comission of European Communities 2005, Comission of European Communities 2006), což může vést k neplodnosti v souvislosti se stárnutím vaječníků.

Určité potíže v oblasti poradenství i při vlastní léčbě neplodnosti vzal na vědomí Evropský parlament, který 21. února 2008 přijal usnesení, v němž se říká:“ ... členské státy EU se vyzývají, aby zajistily párům právo na všeobecně dostupnou léčbu neplodnosti“ (Evropský parlament 2008).

Na základě ESHRE EIM dat se předpokládají vzrůstající nároky na léčbu neplodnosti metodami asistované reprodukce (ART). ESHRE jako evropská odborná společnost sdružující odborníky v oblasti reprodukční medicíny a biologie si klade za cíl zajistit pacientům, aby měli v celé Evropě co možná nejlepší péči a nebyli při tom vystaveni zbytečným rizikům. Úloha ESHRE také spočívá v podporování rozvoje lékařské péče a ve zvyšování bezpečnosti a kvality klinických, chirurgických a laboratorních postupů. ESHRE považuje za jeden ze základních principů, aby měli specialisté v reprodukční medicíně možnost využít kompletní biologický potenciál gamet. Na pozadí této skutečnosti ESHRE považuje za velice důležité, aby v jednotlivých státech měla rozhodnutí podporující asistovanou reprodukci ucelenou návaznost na finanční a regulační strategie omezující kvalitu poskytované péče.

Cílem tohoto dokumentu je uvést na podkladě současných odborných poznatků principy obecně platných postupů v asistované reprodukci.

V tomto dokumentu byly záměrně vynechány některá okruhy, které s léčbou neplodnosti souvisí (chirurgie, implantace, časná stadium těhotenství).

## **DOSTUPNOST**

V asistované reprodukci je základem pro poskytování péče snadná dostupnost různých možností léčby. V současné době je jisté, že politika, která rozhoduje o kompenzaci nákladů za léčbu, může mít významný vliv na dostupnost a využití léčby ART. Nedostatečná kompenzace nákladů za léčbu vytváří překážku pro její využití. Léčba metodami asistované reprodukce by se měla v jednotlivých zemích hradit z veřejných prostředků realisticky pojatým a časově limitovaným způsobem. Všechny země by měly mít možnost deklarovat, že poskytují veřejně dostupný program v takovém rozsahu, který odpovídá skutečným požadavkům ART a na který není nutné dlouho čekat, což může mít negativní vliv na úspěšnost.

## **PROBLEMATIKA VYŠETŘOVÁNÍ PŘÍČIN NEPLODNOSTI**

Lidé, které zajímá otázka plodnosti, by měli mít k dispozici o této problematice odpovídající informace. V normální populaci u 84% párů, které nepoužívají žádnou kontracepci a mají pravidelný pohlavní styk, dojde k otěhotnění ženy v průběhu jednoho roku. Také by měli vědět, že plodnost klesá s postupujícím věkem ženy. V souvislosti s plodností by měli být jak muži i ženy informováni o možném negativním vlivu alkoholických nápojů, kouření, příliš nízké tělesné váhy nebo obezity. Také by měli vědět, že prekoncepční péče se zaměřením na rizika léčby a následné těhotenství, se musí hodnotit individuálně. Páry, kterým se nepodaří při pravidelném pohlavním styku otěhotnět do jednoho roku, by měli podstoupit vyšetření spermatu a vyšetření k průkazu ovulace. Příslušné hormonální vyšetření by se mělo provést u žen, u kterých se nezjistilo, že k ovulaci dochází. Hodnocení spermogramu se doporučuje provádět podle WHO a ESHRE. Pokud se zjistí abnormální nález, mělo by se provést další andrologické vyšetření. Vyšetření spermatu a průkaz ovulace je

vhodné provést ještě před provedením vyšetření průchodnosti vejcovodů.

Ženám, u kterých se předpokládají abnormální nálezy v malé pánvi, se doporučuje podstoupit laparoskopické vyšetření, při kterém lze odstranit například srůsty. Ovaria se mohou zhodnotit při transvaginálním ultrazvukovém vyšetření.

V některých případech je indikované hysteroskopické vyšetření děložní dutiny.

Na základě výsledků vyšetření by měl mít každý pár informace o tom, jaké má šance na přirozené početí a jaká je pravděpodobnost dosáhnout těhotenství po různých způsobech léčby. Tyto informace je nutné podat formou, která je srozumitelná i fyzicky postiženým jedincům nebo lidem s poruchou zraku, sluchu nebo pokud neovládají místní jazyk.

## **INFORMACE A PORADENSTVÍ**

Pacienti by měli mít možnost svobodně se rozhodovat o plánované léčbě na podkladě informací podložených lékařskými důkazy. Rozhodnutí pacientů musí být neoddělitelnou součástí celkového rozhodovacího procesu v průběhu celé léčby.

Informace z pohovoru je vhodné doplnit texty a obrázky nebo prostřednictvím audiovizuální techniky. Součástí informací pro neplodné páry by měly být také možnosti další volby jako je například adopce a měly by se nabídnout kontakty na diskuzní skupiny v oblasti léčby neplodnosti.

Jelikož nechtěná bezdětnost přináší psychickou zátěž, měla by být možnost komplexní odborné konzultace, jejíž součástí by měly být psychologické a sociální otázky. Takové poradenství má dobře fungovat v každém centru a měli by se ho účastnit lékaři, zdravotní sestry a nebo profesionální konzultanti.

Poradenství by mělo probíhat před vyšetřením, v průběhu celého vyšetřování a léčby, ale také po léčbě a to bez ohledu na výsledek. Pacienti mají vědět o tom, že stres u jednoho nebo obou partnerů může narušit společné soužití a mít negativní vliv na sexualitu.

## **INDUKCE OVULACE**

Indukce ovulace je cílenou léčbou pro neplodné ženy s anovulací. Musí se při tom zohlednit i další okolnosti jako je mužský faktor, tubární faktor, tělesná váha nebo poruchy zažívání, stres a nebo nadměrné fyzické vypětí. Před provedením inseminace by se mělo provést alespoň jednou vyšetření spermatu a test průchodnosti vejcovodů, pokud je k tomu na podkladě anamnestických údajů důvod.

Jestli není důvod zabývat se stavem v malé pánvi a vejcovody, lze považovat za odpovídající postup provedení indukce ovulace ve třech cyklech ještě před vyšetřením průchodnosti vejcovodů.

Pokud se u žen prokáže anovulace, další léčba by se měla řídit podle etiologie:

1. Ženy s nízkým nebo vysokým BMI by měly nejdříve podstoupit konzultaci týkající se stravovacích návyků a stresu. Stejně významná je konzultace u žen s polycystickými vaječníky, u kterých po snížení tělesné váhy může dojít k obnovení ovulačních cyklů.
2. Clomifen citrát zůstává stále lékem první volby a může se podávat až 12 měsíců. Pacientky by měly být informovány o mírně zvýšeném riziku vzniku mnohočetného těhotenství. Ženy s nálezem polycystických vaječníků, které mají BMI nad 25 a nereagují na léčbu samotným klomifen citrátem, by se měla léčba doplnit ještě o metformin.
3. Léčba anovulace gonadotropiny je indikovaná u žen, u kterých se nepodaří otěhotnět nebo nedochází k ovulaci po léčbě antiestrogeny (klomifen citrátem) a nebo se jedná o příčinu anovulace na podkladě dysfunkce či selhání funkce hypotalamu. U posledně jmenované skupiny žen je vhodnou léčbou rovněž pulzatilní aplikace LHRH, po které je rovněž mírně zvýšené riziko vzniku mnohočetného těhotenství. Každé pracoviště, kde se stimule vaječníků gonadotropiny provádějí, by mělo mít podmínky pro kvalifikované hodnocení průběhu stimulace a možnost pravidelného monitorování ultrazvukem.

4. Ženy s hyperprolaktinemií by měly po kontrole a případné úpravě funkce štítné žlázy podstoupit léčbu agonisty dopaminu (například bromokryptinem nebo cabergolinem).

### **INTRAUTERINNÍ INSEMINACE (IUI)**

Ačkoliv je IUI „jednoduchá“ metoda léčby ART, musí se provádět pečlivě podle přesných pravidel. Před IUI se musí provést vyšetření spermatu a test průchodnosti vejcovodů. Údaje z literatury se shodují na tom, že úspěšnost je lepší po mírné ovariální stimulaci, po které dojde k ovulaci u 2 až 3 folikulů. Stimulace se však musí monitorovat pomocí ultrazvuku a na základě hormonálního vyšetření. Pokud je patrný vývoj u více než 3 větších folikulů, měla by se stimulace přerušit. Hormonální stimulace sice zvyšuje počet těhotenství po IUI, ale může také zvýšit celkové náklady na těhotenství vzhledem k vysoké pravděpodobnosti vzniku mnohočetného těhotenství. Většina úspěšně dosažených těhotenství se podaří po prvních šesti cyklech. V každém případě by se celkový počet IUI neměl opakovat více než devětkrát. Při plánování, jak dlouho s IUI pokračovat, se musí zohlednit věk ženy, aby se eventuálně včas v indikovaných případech dala přednost více efektivní léčbě.

### **IN VITRO FERTILIZACE (IVF)**

Absolutní indikací k provedení IVF je oboustranná neprůchodnost vejcovodů. Mezi další indikace patří tubární faktor s nejasným nálezem testu průchodnosti vejcovodů, endometrioza, mírná forma patospermie, idiopatická příčina neplodnosti nebo předcházející neúspěšné cykly s indukci ovulace nebo IUI. IVF musí být metodou první volby při léčbě starších žen bez ohledu na vlastní příčinu neplodnosti. Konvenční IVF fertilizace oocytů by se neměla doporučovat v případech vážných patospermii nebo po neúspěšné IVF fertilizaci oocytů v předchozím cyklu.

## **INTRACYTOPLASMATICKÁ INJEKCE SPERMIE (ICSI)**

O fertilizaci oocytů metodou ICSI by se mělo uvažovat při vážné patospermii nebo po neúspěšné konvenční IVF fertilizaci v předchozích cyklech. Je nutné zdůraznit, že ICSI nepředstavuje zdaleka optimální postup pro ženy s nízkou reakcí vaječníků na hormonální stimulaci nebo při opakovaném selhání implantace.

## **KRYOKONZERVACE**

Kryokonzervace embryí by měla být k dispozici jako neoddělitelná součást léčby neplodnosti, protože se při IVF/ICSI obvykle získává vyšší počet embryí. Úspěšná kryokonzervace embryí zvyšuje kumulativní četnost živě narozených dětí po IVF/ICSI a také zvyšuje šance na dosažení těhotenství po embryotransferu pouze jediného embrya. Při elektivním přenosu jednoho embrya je obvykle vyšší počet kvalitních embryí pro kryokonzervaci. Kryokonzervace nepředstavuje pro páry pouze možnost, jak uchovat embrya k dalšímu použití, ale může být rovněž prospěšná v prevenci rozvoje ovariálního hyperstimulačního syndromu.

## **MNOHOČETNÉ TĚHOTENSTVÍ**

Nejčastější komplikací ART je mnohočetné těhotenství, které ve srovnání s jednočetným zvyšuje mateřskou morbiditu a mortalitu.

Dvojčetná gravidita je spojena s vyšším výskytem perinatologických komplikací. Ve srovnání s jednočetným těhotenstvím mají novorozenci větší riziko neurologických komplikací jako například mozkovou obrnu. Dvojčetná gravidita se stále více považuje za vážnou komplikaci ART pro léčený pár, novorozence i pro společnost.

Snížení počtu mnohočetného těhotenství se může dosáhnout pouze snížením počtu transferovaných embryí. Restriktivní politika limitující počet transferovaných embryí by mohla být akceptovatelná jako prostředek pro významné snížení vzniku mnohočetného těhotenství. I když transfer dvou embryí omezuje vznik trojčetné gravidity, dvojčetné těhotenství se stále vyskytuje u více než 25% porodů po embryotransferu dvou

embryí v ranném stadiu vývoje a u 35%, jestliže se transferovaly dvě blastocysty.

## **STRATEGIE PRO EMBRYOTRANSFER JEDINÉHO EMBRYA**

Embryotransfer jednoho embrya (single embryo transfer- SET) u vybraných skupin se pokládá za jedině efektivní opatření ke snížení počtu dvojčetných gravidit. Transfer jednoho embrya s dobrou kvalitou, které se vybere alespoň ze dvou vyvíjejících se embryí, může významně snížit incidenci dvojčetného těhotenství. Realizace elektivního SET je možná pouze za předpokladu, že embryologická laboratoř má velice dobré výsledky a dobře funguje program kryokonzervace.

V návodu, u kterých pacientek elektivní SET doporučit, se musí zohlednit věk ženy, počet předcházejících IVF cyklů a kvalita embryí.

V poslední době některé observační studie ukazují na poměrně špatné výsledky, pokud bylo k dispozici před embryotransferem pouze jedině embryo. Lepší výsledky se dosahovaly po elektivním SET, kde před embryotransferem možnost výběru embrya byla.

Systematický Cochranův přehled randomizovaných studií prokázal sníženou šanci na narození dítěte po SET provedeném bezprostředně po IVF/ICSI ve srovnání s embryotransferem dvou embryí (double embryo transfer- DET). Avšak při dobře fungujícím programu kryokonzervace byl počet narozených dětí po SET v kombinaci s následným transferem rozmrazeného embrya srovnatelný s DET.

Mělo by se zabránit tomu, aby se do děložní dutiny transferovala tři nebo čtyři embrya.

Transfer dvou embryí je běžnou praxí ve většině evropských zemích. V současné době je v pěti evropských státech zavedená strategie pro elektivní SET, která se provádí ze zákona nebo na podkladě odborného doporučení a nebo na základě dobrovolného souhlasu.

## **MONITORING**

Aby bylo možné zabezpečit kompletní kvantitativní a kvalitativní sledování ART, je nutné zajistit veřejnou dostupnost ročních přehledů vytvořených podle doporučení ESHRE obsahující metody ART, efektivitu, bezpečnost a rizika. Tyto přehledy by mělo vykazovat každé centrum zvlášť a nezávislá instituce by pak měla vést registr národní.

Odkazy:

Dokument čerpal z doporučených postupů ESHRE a NICE, ESHRE monografií a zpráv EIM (European IVF Monitoring)

*Výše uvedený dokument je překlad oficiální verze ESHRE dokumentu „Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction“ z angličtiny do češtiny. Tento dokument popisuje obecně platné principy doporučených postupů v asistované reprodukci založených na lékařských důkazech. Přeložení dokumentu bylo provedeno v rámci poskytování služeb členům, kteří nemluví anglicky. ESHRE ale nemůže garantovat, že se jedná o přesný překlad dokumentu a proto v případě nejistoty odkazuje na anglickou verzi.*